

Дефицит на антитромбин III и венозен тромбемболизъм в детската възраст – клиничен случай

Д-р Анна Дашева,¹ г-р Маргарита Ганева,² доц. Ива Паскалева³

¹Клиника по детска кардиология, Национална кардиологична болница

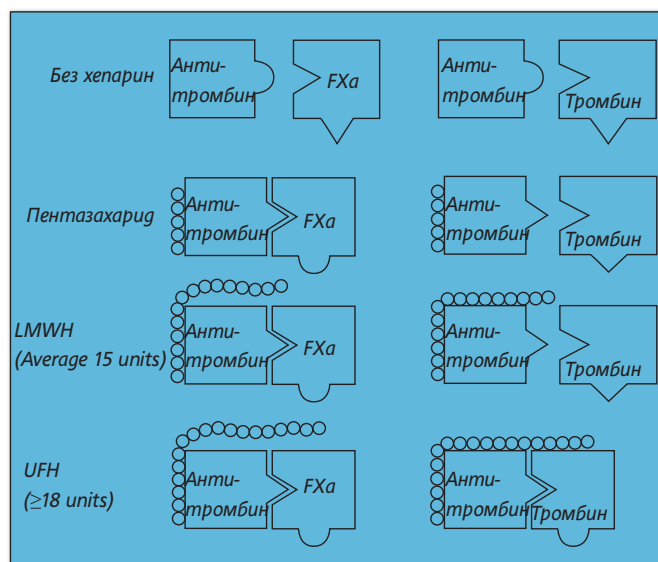
²Клиника по детски болести, Университетска болница “Лозенец”

³Отделение по лабораторна диагностика, Национална кардиологична болница

Антитромбин III (АТ) представлява гликопротеин с молекулна маса 58 kDa, принадлежащ към групата на естествените инхибитори на кръвосъсирването, известни като серпини (инхибитори на сериновите протеази).^{1, 6} Той заема важно място в регулацията на съсирването. АТ е основен инхибитор на тромбина (фактор IIa) и фактор Ха и в по-малка степен на факторите IXa, XIa, XIIa. Освен това, все повече доказателства са налични за ролята на АТ в потискането на възпалението – както посредством инхибиране на кръвосъсирването, така и директно чрез взаимодействие с ендотела.² Смята се, че двата основни субстрата на АТ – тромбин и фактор Ха, изграят роля в усилването на острофазовия отговор при възпаление. Тромбинът индуцира освобождаването на цитокините – интерлевкин (IL)-6 и IL-8 от ендотелните клетки и моноцитите чрез активирани от протеаза рецептори. Участва в ендотелната адхезия и въвличането на неутрофилите, което е критичен стадий в активирането им. Фактор Ха също взаимодейства с ендотела и така стимулира освобождаването на цитокини и разтворими адхезионни молекули. АТ взаимодейства със съдовия ендотел чрез хепаран-сулфат протеогликаните, което води до увеличено произвеждане на противвъзпалителния цитокин простагландин.⁴⁷

АТ се синтезира в паренхимните чернодробни клетки и за разлика от другите физиологични антикоагуланти, протеин С и S, синтезата му не е зависима от витамин К. Средната концентрация на АТ в плазмата е 112–140 µg/ml, което се равнява на около 100 IU/dL антитромбинова активност. Молекулата му има плазмен полуживот около 3 дни, като се разгражда от чернодробните клетки.³ Функцията на АТ е зависима от 2 активни области: каталитична (реактивната), която предопределя протеолитичната му функция и хепарин-свързващата област. АТ осъществява основната си функция – инхибиране на сериновите протеази,

посредством формиране на комплекси с тях в отношение 1:1.¹ Чрез потенцираната от хепарините (включително хепаран-сулфат гликопротеините) промяна във формата на молекулата на АТ, ефективността на инхибиторното му действие се увеличава поне 100 пъти. Тази конформационна промяна е достатъчна, за да усилва активността на АТ към повечето му субстрати. За постигане на пълното потискане на тромбина обаче е необходимо молекулата на тромбина също да бъде свързана към хепарин и държана в близост до АТ. Докато за достигане на оптимално инхибиране на функцията на фактор Ха е достатъчно наличието на пентазахарид-хепаринов остатък,⁴ то за постигане на оптимално инхибиране на тромбина са необходими минимум 18-захаридни остатъка в хепариновата верига (фиг. 1). Хепарансулфат-протеогликаните са прикрепени към съдовия ендотел, в резултат на това *in vivo* активността на АТ е най-силно изразена в областта в близост до ендотела.



Фиг. 1. По Maclean и Campbell, 2007

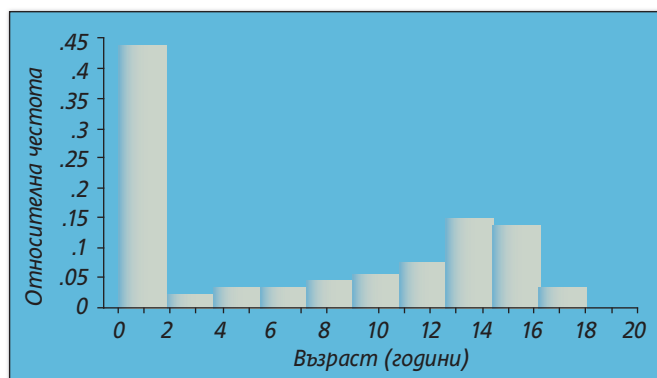


Генът, разположен в район 1q 23–25, кодира синтеза на АТ, включва 7 екзона и се състои от 80 килобази.⁴ След първоначалното описание на гена⁵ непрекъснато нараства броят на описаните мутации в антиромбиновия ген и понастоящем те надвишават 150. Отгиференцирани са 2 типа АТ дефицит. Тип I дефицитът (количествен) е резултат от пълна липса на АТ (генен продукт). Хетерозиготната му форма се извява в приблизително 50% антиромбинова активност и намалени плазмени нива на нормално функциониращ АТ. Тип II дефицитът (качествен) е следствие на синтеза на АТ с променена структура и загуба на функция. При тип II дефицит се наблюдава намалена антиромбинова активност, което не се съпътства задължително от намаляване на антиромбиновия антиген. Тип II дефицитът включва всички видове абнормно функциониращи АТ молекули. В групата на тип II АТ дефицит се включват дефекти, засягащи реактивната област на АТ, хепарин-свързващата област или и двете заедно. Тип I дефицитът се среща почти изключително в хетерозиготна форма поради несъвместимостта на хомозиготната му форма с живота.⁴⁷ Има единични съобщения за хомозиготни форми на тип 2 дефицит,^{38–45} но мнозинството от случаите също са хетерозиготни.

Дефицитът на АТ може да е резултат от вроден дефицит или да бъде вторичен вследствие на редица състояния като чернодробна дисфункция, малнутриция, недоносеност, сепсис или големи операции, кардиопулмонален байпас, нефротичен синдром. Изчерпването на АТ може да е резултат на консумативни коагулопатии, свързани с ДИК синдром, тромботична микроангиопатия, остра хемолiza при трансфузия на кръвни продукти и малигненост. При сепсис нивата на АТ са намалени вследствие на редица причини. Докато синтеза на острофазовите белтъци при сепсис е резултат на „up-regulation“, то при продукцията на АТ се наблюдава „down-regulation“. Следователно, антиромбиновият дефицит е предсказуемо последствие на сепсиса и степента на дефицит корелира с тежестта на заболяването и клиничния изход.⁷

Концентрацията на АТ в плазмата се определя посредством функционални (хронометрични и хромозенни) и имунологични методи. Функционалните методи се основават на бързия инхибиторен ефект на АТ спрямо тромбина в тест-плазмата. Тест-плазмата се инкубира с излишък от тромбин в присъствие на хепарин. Остатъчният тромбин се определя количествено посредством синтетичен хромозен-субстрат. АТ в тест плазмата е обратно пропорционален на остатъчния тромбин. Тестът не се повлиява от терапевтични дози хепарин. При имунологичните методи се използва количествено определяне на АТ като антиген.

В детската възраст, период, свързан с относително нисък тромботичен риск, венозният тромбемболизъм (ВТЕ) се наблюдава много по-рядко, дори и при наличие на АТ дефицит. Тромботичните находки са редки в детската възраст, с честота приблизително 1/100 000 деца за година. Според скорошни данни от



Фиг. 2. Разпределение на ВТЕ в детската възраст⁷

Канадския регистър, честотата на случаи на ВТЕ в детска възраст се определя като 0.07/10 000 индивиди.^{17, 34} Най-висок риск, с честота между 0.24 и 0.51 на 10 000, се наблюдава при новородени. Вторият пик е по време на пубертета и пограстващите – 0.15 на 10 000 (фиг. 2). Преценява се, че годишната заболеваемост от венозни инциденти при проспективните регистри на Северна Америка и Европа^{12, 17–19} е 0.07 до 0.14 на 10 000 деца или 5.3 на 10 000 сред хоспитализираните деца и 24 на 10 000 приема на новородени в неонаталните интензивни центрове.

Перинатални заболявания	Асфиксия при раждането
	Синдром на респираторен дистрес
	Новородени при майки-диабетици
	Неонатални инфекции
	Некротизиращ ентероколит
	Дехидратация
	Конгитален нефротичен синдром
Полицитемия	
Медицински интервенции	Централен път
	Операции
	Бъбречна трансплантация
	Имобилизация
	Гипсиране на крайници
	Екстракорпорално мембранно оксигениране
Остри заболявания	Травма
	Сепсис
	Дехидратация
	Остри ревматологични заболявания
	Нефротичен синдром
Хронични заболявания	Остра лимфобластна левкемия
	Злокачествени заболявания
	Бъбречни заболявания
	Сърдечни малформации
Лекарства	Хронични ревматични заболявания
	L-Аспарагиназа от E. coli
	Преднизон
	Концентрати на фактори на съсирването
	Хепарини
	Антифибринолитични агенти
Хормонални контрацептиви	

Табл. 1. Придобити рискови фактори, асоциирани с тромбемболизъм в детската възраст (по Nowak-Göttl, Kurnik, Krümpel, Stoll, 2008)

Повечето епизоди на тромбемболизъм възникват във връзка с подлежащо тежко заболяване като сепсис, неоплазма, вродена сърдечна малформация, системен лупус еритематозес, бъбречна недостатъчност или инфекциозни заболявания или са провокирани от наличието на централни венозни пътища, сериозна травма или операция (табл. 1).^{17, 34-37} С увеличаване на възрастта и наличието на съпътстващи рискови фактори като бременност, хирургични интервенции или обездвижване, рискът за тромбоза нараства значително.

В последното десетилетие все повече нараства диагностичирането и разпознаването на ВТЕ в детската възраст. В този период дългосрочният изход се свързва с липса на лизиране на тромба в 50% от случаите и развитие на посттромботичен синдром в повече от 1/3 от пациентите.⁹⁻¹¹ Най-често срещаната локализация на тромбобразуване в неонаталния период са реналните вени,¹²⁻¹⁶ вена кава и перипартален тромбемболичен инсулт.^{13, 18, 19} Освен това се наблюдава висока честота на свързаните с наличие на канюла/централен венозен път тромбози в неонаталната, ранната детска и училищната възраст.¹⁸⁻²² Централните венозни пътища водят до формиране на тромб и нарастване на тромба в близост до входната врата на канюлирания венозен съд, като този риск се увеличава при наличието на протромботични рискови фактори. Други локализации на венозна тромбоза, съобщавани в литературата, са церебрални венозни тромбози²³⁻²⁹ и портални или мезентериални венозни тромбози.^{30, 31} Диагностиката на ВТЕ въз основа на симптоматиката и данните от клиничния преглед обикновено не е дефинитивна. В допълнение се използват съдов Доплер, венография, КАТ и ЯМР. Извършването на венография в комбинация с Доплер ехография е задължително, ако се подозира тромбоза на горната венозна система.³³ Препоръчително е провеждането на ЯМР изследване с контраст за потвърждаване на тромбемболичен исхемичен инсулт.

Не съществуват рандомизирани проучвания относно терапевтичното поведение при деца с първи епизод на ВТЕ и поради това препоръките за лечение са взаимствани предимно от наличните за възрастни пациенти.³⁴ В съответствие с изразената физическа активност в детската възраст трябва да се съобрази рискът от провеждане на продължително антикоагулантно лечение спрямо риска от кръвене. Вероятността за антикоагулантно лечение се увеличава при наличие на генетична предразположеност, едновременно със състояния, свързани с повишен риск от ВТЕ (постоперативно, продължителна имобилизация или дехидратация).

Nowak-Göttl U и съпр. през 2008 г. предлагат оценка на риска при тромботичен инцидент и определяне на терапевтичното поведение (табл. 2). Децата с нискорискова оценка (≤ 2) получават антикоагулация за три месеца; със среднорискова оценка (3–5) трябва да се лекуват 6–12 месеца, а при тези с високорискова оценка (≥ 6) се провежда терапия поне 12 месеца или продължително до края на живота с дозировка, която се адаптира според риска.

Клиничен случай

Момче на 12 години, родено от втора нормална бременност и раждане. Развива се добре. Боледува често от бронхити с бронхообструктивен синдром, а от 2006 г. получава инхалаторни кортикостероиди. Проследява се амбулаторно от 2003 г. в детска кардиологична клиника за лекостепенен пролапс на трикуспидалната клапа – антеролатералното платно с лека трикуспидална инсуфициенция I степен. Липсват данни за белодробна хипертония. В последните години има тенденция за нагнормено тегло.

На 8-годишна възраст е хоспитализиран (юни 2007 г.) в детско отделение на районната болница с пореден пристъп от бронхиална астма. През юли същата година при травма получава фрактура на гясното стъпало, което налага продължителна гипсова имобилизация и обездвижване поради изразен оток на крака. При пореден ЕхоКГ контролен преглед в детска кардиологична клиника на НКБ през Октомври при пълна асимптомност е открита масивна обемна тромботична формация, педикулирана във входа на гясното предсърдие между устието на голната празна вена и хепаталните вени, и коронарния венозен синус. Формацията е подчертано подвижна при сърдечните контракции и пролабира през трикуспидалната клапа. Трикуспидалната инсуфициенция не показва динамика и остава лекостепенна. Липсват данни за стенотичност на празната вена и трикуспидалната клапа. Дясното предсърдие е с нормални размери. Двете камери са с нормална функция и размери. Митралната, аортната и пулмоналната клапа са интактни. Клинично детето е в добро състояние, без прояви на сърдечна недостатъчност и цианоза. Липсват хепатомегалия и периферни отоци. Сърдечната дейност е ритмична, в ендоапекса се аускултира протомезосистолен шум 2/6 степен. Артериално налягане 107/70 mm Hg.

От проведените изследвания кръвната картина и биохимията са в референтни граници. Рентгенографията е в норма. ЕКГ/24ч. ЕКГ холтер – без ритъмни и проводни нарушения, стабилен синусов ритъм, синусо-

		ТОЧКИ
РИСКОВ ФАКТОР	Положителна фамилна анамнеза	1
	Спонтанен/идиопатичен ВТЕ	2
	Единичен случай на наследствена тромбофилия	1
	Комбинирана наследствена тромбофилия/антифосфолипиден синдром	2
	Подбедрица/крак/таз или белодробен тромбемболизъм/церебрален ВТЕ	0/1/2/3
	Проходимост: пълна/частична/няма	0/1/2
ОЦЕНКА	РИСК	Σ
	НИСЪК	≤ 2
	СРЕДЕН	3–5
	ВИСОК	≥ 6

Табл. 2. Оценка на риска при остър ВТЕ в детска възраст (Nowak-Göttl U, Kurnik K, Krümpel A, Stoll M., Hämostaseologie, 2008)



Фиг. 3, 4, 5. Неравностите по лумена на долна празна вена

ва тахикардия, включително и в нощния период с вариране – 75–160/мин., средна честота 119/мин.

Хемостазните показатели – протромбиново време, тромбиново време, АРРТ, фибриноген са в норма. Установи се изразен дефицит на антитромбин III – 20% (тест Stachrom AT, Stago Diagnostic). Намалението на АТ е потвърдено с функционални тестове в две независими лаборатории. Изследванията за протеин С и S са в референтни стойности. Проведен е скрининг на родителите. При тях също са установени понижени стойности на АТ, съответно при майката – 49%, а при бащата – 55%. Родителите отричат кръвно-родствена връзка.

Случаят е обсъден като дете с вроден дефицит на АТ. Няма налични данни дефицитът на АТ да бъде вторичен вследствие сепсис, чернодробна дисфункция, нефротичен синдром, малнутриция или големи операции. Предразполагащи рискови фактори се явяват предшестващата травма и гипсова имобилизация.

Оперативно лечение (тромбектомия) е отхвърлено като възможност за поведение поради факта, че с включването на екстракорпорална циркулация вероятността за тромбоза се увеличава, заедно с невъзможността за адекватна антикоагулация с хепарин. Предприето е консервативно лечение с цел заместване на АТ III дефицита до 80% от нормата и започване на лечение с хепарин. Проведена е субституираща терапия с АТ III концентрат (6-кратни инфузии на флакони по 500 Е), с временен ефект. Нивото на АТ се повиши максимално до 76%, след което настъпи бързо изчерпване, без антикоагулантен

ефект на хепарина, въпреки приложените високи дози (28 IU/kg/h). Поради този факт се започна терапия със синтром (аценокумарол). След два последователни дни на терапевтично ниво на INR 2.3–2.4 се спря хепаринвата инфузия. Така от ноември 2007 г. до момента пациентът е на пожизнена терапия с аценокумарол по схема, според стойностите на INR. По време на хоспитализацията тромботичната формация не показва съществени промени в размера и формата. На първия месец от лечението ехогенността започна да се променя, на втория – формацията намаля по размер, а към 5 месец напълно изчезна. Останалите неравности по лумена на долната празна вена намаляха и напълно изчезнаха в последвалите 2 месеца (фиг. 3, 4, 5). Оттогава до момента няма рецидив на тромботични формации.

Антитромбинът е най-важната антикоагулантна молекула в кръвообръщението и заедно с неговия ко-фактор хепарин е най-ефективният инхибитор на ензимите на съсирване, като тромбин и фактор Ха. Дефицитът на антитромбин изисква временно заместително лечение с трансфузии на антитромбинов концентрат, химически получен от човешка плазма. Лечението с хепарин зависи от нивото на антитромбина. Бързото преминаване към лечение с антагонисти на вит. К (аценокумарол, варфарин и др) е съществено за предотвратяване на последващи тромбемболични събития с прицелни нива на антикоагулация INR 2.0–3.0. Новите директни тромбинови блокери и директните анти-Ха (xabans) инхибитори са бъдеща перспектива при пациенти с антитромбинов дефицит и тромбемболични събития.

Книзопис

1. Quinsey N.S., Greedy A.L., Bottomley S.P., Whisstock J.C., Pike R.N. Antithrombin: in control of coagulation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2004; 36:386–389.
2. Wiedermann CJ, Romisch J. The anti-inflammatory actions of antithrombin: a review. *Acta Med Austriaca* 2002; 29 (3):89–92.
3. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: issues likely to experience venous thrombosis as a result of in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126 (11):1326–1336.
4. Walker CP, Royston D. Thrombin generation and its inhibition: a review of the scientific basis and mechanism of action of anticoagulant therapies. *Br J Anaesth* 2002; 88 (6):848–863.
5. Lane DA, Kunz G, Olds RJ, Thein SL. Molecular genetics of anantithrombin deficiency. *Blood Rev* 1996; 10 (2):59–74.
6. Hunt LT, Dayhoff MO. A surprising new protein superfamily containing ovalbumin, antithrombin-III, and alpha 1-proteinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 95 (2):864–871.
7. Nowak-Göttl U, Kurnik K, Krümpel A, Stoll M. Thrombophilia in the young. *Hämostaseologie* 2008; 28 (1–2):16–20.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.